

## CARBOSTYRIL DERIVATIVES

[71] **Applicant:** OTSUKA PHARMACEUT  
CO LTD

[72] **Inventors:** SATO TADAO;  
TAFUSA FUJIO;  
TONE HITOSHI;  
NAKAGAWA KAZUYUKI

[21] **Application No.:** JP51149068

[No drawing]

[22] **Filed:** 19761210

[43] **Published:** 19780630

[Go to Fulltext](#)

**[57] Abstract:**

PURPOSE: Carbostyryl derivatives I (X, Y are H, halogen, cyano, carboxyl, carboalkoxy, lower alkyl, lower alkoxy; R is H, (substituted) alkyl, aralkyl, alkenyl; dotted line is single or double bond); e.g. 6-(N'-benzoylthiureido)-3, 4dihydrocarbostyryl. COPYRIGHT: (C)1978,JPO&Japio

[51] **Int'l Class:** C07D21538 A61K03147

⑩日本国特許庁  
公開特許公報

⑪特許出願公開  
昭53-73570

§1Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ⑫日本分類 ⑬公开 昭和53年(1978)6月30日  
C 07 D 215/38 # 16 E 432 7009-44  
A 61 K 31/47 A D Z 30 G 133.32 6617-44  
30 H 612 5727-44 発明の数 1  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全7頁)

④カルボスチリル誘導体	⑦発明者 利根齊 徳島市川内町加賀須野463-10
④特 願 昭51-149068	同 中川量之
④出 願 昭51(1976)12月10日	徳島市川内町大松774番地
④発明者 佐藤忠夫 徳島市南冲洲2-8-26	⑦出願人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目
同 田房不二男 徳島県板野郡松茂町笠木野字八 山開拓143	⑦代理人 弁理士 三枝英二 外1名 9番地

明細書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

しくは二重結合を示す。)

特許請求の範囲

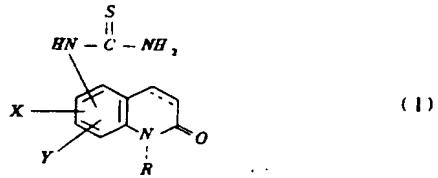
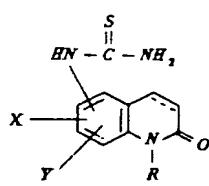
で表わされるカルボスチリル誘導体。

① 一般式

発明の詳細な説明

本発明は新規カルボスチリル誘導体に関する。

本発明の化合物は新規化合物であり、一般式



[式中X及びYは同一又は相異なって水素原子、

ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボアルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。Rは水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、アルアルキル基又はアルケニル基を示す。また3,4位の点線は飽和若

〔式中X及びYは同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボアルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。Rは水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、アルアルキル基又はアルケニル

基を示す。また3,4位の点線は飽和若しくは二重結合を示す。]で表わされるカルボスチリル誘導体である。該化合物は抗菌作用を有し抗菌剤として有用な化合物である。

一般式(I)に於てX及びYで示されるハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、溴素原子、弗素原子等を例示でき、カルボアルコキシ基としてはカルボメトキシ基、カルボエトキシ基等を例示でき、低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、ヘーブロピル基及びイソブロピル基の炭素数1~3のアルキル基等を例示でき、また低級アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等を例示できる。一般式(I)に於てRで示されるアルキル基としてはメチル基、エチル基、ヘーブロピル基、イソブロ

ピル基、エーブル基、イソブチル基等の炭素数1~4のアルキル基を例示でき、該アルキル基に置換する基としては塩素、塩素若しくはイオウ原子を含有する有機残基(例えばN,N-ジエチルアミノ基、N,N-メチルエチルアミノ基、メトキシ基、イソブロボキシ基、エチルチオ基等)、複素環残基(例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、ピペラジノ基、チオモルホリノ基等)等を例示できる。そして置換アルキル基としてより具体的には2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル基、3-(N,N-メチルエチルアミノ)ブチル基、2-メトキシエチル基、3-イソブロボキシ-2-メチルプロピル基、3-エチルチオブロピル基、モルホリノメチル基、2-モルホリノエチル基、2-ピペリジノエチル基、4-ピペリジノ

ブチル基、2-メチル-3-ピペリジノプロピル基、2-ピロリジノエチル基、2-チオモルホリノエチル基等を例示できる。またRで示されるアルアルキル基としては炭素数が1~4の直鎖若しくは分岐状のアルキレン基と置換若しくは非置換のアリール基とが結合したアルアルキル基を挙げることができ、具体的にはベンジル基、フェニチル基、4-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシベンジル基、ピペロニル基、3,4-メチレンジオキシフェニチル基等を例示でき、またアルケニル基としては炭素数2~4の低級アルケニル基を挙げることができ、具体的にはビニル基、アリル基、1-メチルアリル基等を例示できる。チオウレイド基、X及びYの置換位置は特に限定がなく夫々5位、6位、

7位又は8位のいずれであってもよい。

本発明の代表的な化合物を以下に掲げる。

- 6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-クロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-(2-ピペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-ピペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 241~242°C

- 6-チオウレイド-1-(2-ビペリジノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 213~216°C

- 6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 209~211°C

- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 126~128°C

- 1-ベンジル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 184~186°C

- 1-ベンジル-5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 211~213.5°C

- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 174~176°C

- 1-ビペロニル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 201~203°C

- 5,7-ジクロロ-1-ビペロニル-6-チオウ

特553453-73570(7)

レイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 116~120°C

- 5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 206.5~208°C

- 1-(2-モルホリノエチル)-5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 196~198°C

- 7-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 214~216°C

- 6-クロロ-8-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点 182~185°C

- 6-チオウレイドカルボスチリル  
融点 295~298°C (分解)

- 6-チオウレイド-1-(2-ビペリジノエチル)カルボスチリル  
融点 291~293.5°C

- 1-ベンジル-6-チオウレイドカルボスチリル  
融点 261~263°C

- 1-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイドカルボスチリル  
融点 271~272.5°C

- 1-(2-モルホリノエチル)-5-チオウレイドカルボスチリル  
融点 275.5~277°C

- 6-クロロ-8-チオウレイドカルボスチリル  
融点 263~265.5°C

(以上)

代理人弁理士三枝英二

**BEST AVAILABLE COPY**

悪影響を与えない不活性なものがすべて用いられ、例えばアセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルのようなエスチル類、クロロホルム、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラハイドロフラン、ジオキサン、ジグリコール等のようなエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド類のような非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。一般式(II)の化合物と(IV)との使用割合は特に限定されず、広範囲の中から適宜選択されるが、通常前者に対して後者を等モル～5倍モル、好ましくは等モル～1.2倍モル量用いる。またその反応温度は特に限定され

ないが、通常0～200℃、好ましくは室温～100℃で行われる。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは30分～5時間である。

化合物(IV)の加水分解反応は通常のアミド加水分解反応を広く適用し得る。酸加水分解反応は塩酸若しくはアルカリ水溶液により有利に行なわれる。用いられる酸として塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等を挙げることができる。またアルカリとしては、苛性ソーダ、苛性カリ、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、炭酸ソーダ、炭酸カリ、重炭酸カリ、重炭酸ソーダなどを挙げることができる。またこれらの加水分解反応では、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラハイドロフラン等を共存させて行うこともできる。用いる酸や塩基の使用割合は特に限定されないが、化

合物(IV)に対して酸の場合には通常0.5～50倍モル、塩基の場合には通常等モル～30倍モル量にて行うのが好ましい。加水分解温度は特に限定されないが、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃にて行われる。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは30分～10時間である。

以上の如くして一般式(II)の化合物より、一般式(IV)の化合物を経て一般式(I)の化合物が合成される。

かくして得られる本発明化合物は反応終了後、常法に従って反応混合物から単離される。例えば反応混合物の溶剤を留去あるいは希釈あるいは抽出することによって得られる。得られた化合物を必要に応じ分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の通常の方法に

よって更に精製することができる。

以下に参考例及び実施例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

#### 参考例 1

6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボステリル4.8gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶かし、室温攪拌下に50%水酸化ナトリウム1.6g<sub>発泡が止むまで反応する。次いでベンジルクロライド4.2gを加え</sub>を加え、40～50℃にて1時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水150mlに注加し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し無水硫酸ソーダで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣をエタノールから再結晶して1-ベンジル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボステリルの淡黄色針状晶6gを得る。融点103～104℃

31字  
加 入

## 参考例 2

1-ベンジル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.6gをエタノール250mlに懸濁し、10%バラジウム-炭素500mgを加え、水素初圧5kg/cm<sup>2</sup>、反応温度50°Cにて接触還元する。不溶物を吸引し、エタノールを除去した後残渣をベンゼン-ヘキサンより再結晶すると6-アミノ-1-ベンジル-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。淡黄色針状晶、融点97~99°C

## 参考例 3

無水塩化アルミニウム240g、塩化カリウム24gおよび塩化ナトリウム24gの混合物を浴温135~145°Cにて溶解攪拌し、3,5-ジクロロ-( $\beta$ -プロモプロピオニル)アニリド48gを少量ずつ添加し、同温度で2.5時間攪拌する。

10分間攪拌する。次いで6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.43gをアセトン30mlに懸濁して加え1時間攪拌する。反応混合物を水200mlに注加し、析出晶を吸引して6-( $N'$ -ベンツイルチオウレイド)-3,4-ジヒドロカルボスチリルの淡黄色結晶4.7gを得る。

融点236~237°C

## 実施例 1

6-( $N'$ -ベンツイルチオウレイド)-3,4-ジヒドロカルボスチリル4.5gを10%苛性ソーダ25mlに懸濁し、浴温80~90°Cにて1時間反応する。冷後反応混合物を水25mlで希釈し析出晶を吸引し、メタノールより再結晶して6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.7gを得る。無色結晶、融点216~218°C

特開昭33-73570(6)  
少時冷却後、反応混合物を酢酸上に注ぎ、析出晶を吸引、水洗後エタノールより再結晶して5,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル26gを得る。無色針状晶、融点207~208°C

## 参考例 4

5,7-ジクロロ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを参考例1,2と同様にアルキル化および還元を行い以下の化合物を得る。

- 5,7-ジクロロ-6-ニトロ-1-ビペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点151~153°C

- 6-アミノ-5,7-ジクロロ-1-ビペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
融点212~214°C

## 参考例 5

チオシアニ酸アンモニウム1.3gをアセトン30mlに溶かし、ベンツイルクロライド1.3gを加え

## 実施例 2

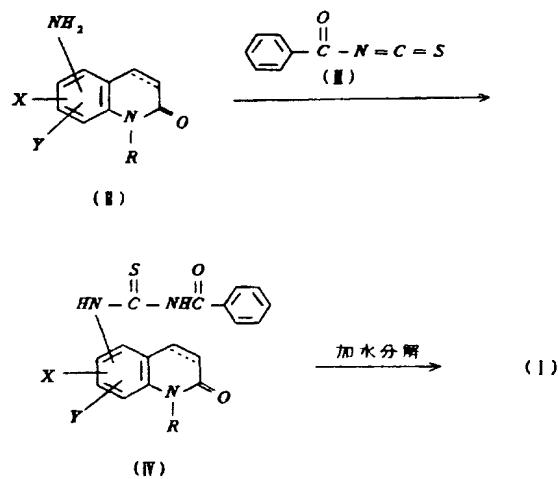
5,7-ジクロロ-6-( $N'$ -ベンツイルチオウレイド)-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.7gを10%苛性ソーダ12mlに溶かし80~90°Cで1時間反応する。冷後反応混合物に硫酸を加えて酸性として結晶を析出させ、次いで濃アンモニア水でアルカリ性とした後析出結晶を吸引し、エタノールより再結晶して5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.8gを得る。淡黄色結晶、融点226~228°C(分解)

実施例1又は2と同様にして下記化合物を得る。

- 6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル 融点227~229°C
- 7-クロロ-6-チオウレイド-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル

- 1-ベンジル-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 1-ベンジル-5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 1-(2-ジエチルアミノエチル)-6-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-1-ビペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5,7-ジクロロ-6-チオウレイド-1-ビペロニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5-チオウレイド-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-クロロ-8-チオウレイド-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイドカルボスチリル
- 6-チオウレイド-5-イソプロビル-1-(2-チオモルホリノエチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 7-チオウレイド-6-エチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-7-カルボエトキシカルボスチリル
- 6-チオウレイド-7-クロル-5-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-8-エトキシ-7-プロムカルボスチリル
- 5-チオウレイド-1-(3-イソプロポキシ-2-メチルプロビル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-チオウレイド-5,7-ジクロル-1-(2-メチル-3-ビペリジノプロビル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 8-チオウレイド-5,7-ジプロム-1-(4-ビペリジノブチル)カルボスチリル

がその一例を舉げれば次式に示す通りである。



(上式に於て  $X$ 、 $Y$  及び  $R$  は上記に同じ)  
即ち一般式 (II) で表わされるアミノカルボスチリル誘導体とベンツイルイソチオシアナート (III)

本発明の化合物は種々の方法により製造される

とを反応させることにより一般式(IV)で表わされるカルボスチリル誘導体を得、次いで該誘導体を加水分解することにより本発明の化合物(I)が製造される。

一般式(I)の化合物でX及びYが共に水素原子である化合物は公知の化合物である。X及びYが共に水素以外の化合物は公知化合物から容易に製造される。例えば一般式(II)の化合物(式中X及びYは同一又は相異って水素原子又はハロゲン原子を示す。但しX及びYが共に水素原子であるものを除く。)はハロゲン化反応、ニトロ化反応、還元反応、ジアリ化反応を経由するサンドーマイヤー反応等各種反応を種々選択することにより公知のハロゲンカルボスチリル誘導体、公知のハロゲンニトロカルボスチリル誘導体又は公知のハロ

ゲンアミノカルボスチリル誘導体から容易に製造される。ハロゲン化反応では酢酸、四塩化炭素、メチレンクロライド、エチレンクロライド、クロロホルム、ピリジン等の溶媒中出発原料である化合物に塩素、臭素、沃素、N-ブロムコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のハロゲン化剤を反応させればよい。ニトロ化反応では出発原料である化合物に無水酸若しくは酢酸、無水酢酸、硫酸等の溶媒中、発煙硝酸、濃硝酸、混酸(硫酸、発煙硫酸、リン酸又は無水酢酸と硝酸)、アルカリ金属硫酸塩と硫酸、アセチルニトロート、ベンズイルニトロート等の有機酸と硝酸との無水物、あるいは四塩化窒素、硝酸と硝酸水銀、アセトンシアノヒドリンのニトロート、アルキルニトロートと硫酸又はボリリン酸等のニトロ化剤を反応さ

せればよい。アミノ基が置換した化合物は上記ニトロ化反応で得られるニトロ基が置換した化合物を還元することにより製造される。この還元反応は碱化物、亜ニチオン酸ナトリウム、亜硫酸塩等により容易に行なわれる。また上記還元反応で得られるアミノ基が置換した化合物につきジアリ化反応を経由するサンドーマイヤー反応を行なうことにより該アミノ基の位置がハロゲン原子で置換された化合物が製造される。例えばアミノ基が置換した化合物を水溶液中亜硝酸ソーダと塩酸若しくは硫酸を用いて-30℃-室温でジアリ化し、次いで塩化第一銅、臭化第一銅、ヨウ化カリ、臭素、テトラフルオロボロンヒドリド等を反応させればよい。更にX及びY又はYがシアノ基である化合物は、上記サンドーマイヤー反応により得ら

れ、この得られる化合物からX及びY又はYがカルボキシル基である化合物が得られ、さらにはX及びY又はYがカルボアルコキシ基である化合物が得られる。またX及びY又はYがヒドロキシル基である化合物は、上記サンドーマイヤー反応により得られ、この得られる化合物からX及びY又はYが低級アルコキシ基である化合物が得られる。X及びY又はYが低級アルキル基である化合物はX及びY又はYがハロゲン原子である化合物から容易に合成される。このように一般式(II)の化合物は公知の化合物であるか、公知の化合物から容易に製造される化合物である。

化合物(I)と(II)との反応は無溶媒でも溶媒の存在下にも行なうことができるが、一般には溶媒の存在下に有利に行なわれる。溶媒としては、反応に

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**